

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Semaglutid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.10.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Semaglutid zur Behandlung von Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Monotherapie:** Wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen, bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ungeeignet ist.
- **Add-on-Kombinationstherapie:** In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 4 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Semaglutid

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^c oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin^c oder Liraglutid^c)
<p>a: Unterteilung des Anwendungsgebiets laut G-BA b: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. c: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]). G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orale Antidiabetika; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Ergebnisse

Fragestellung A: Semaglutid-Monotherapie

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung A. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid in der Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B: Semaglutid plus ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung B. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung C: Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung C. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus mindestens 2 andere blutzuckersenkende Arzneimittel außer Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung D: Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel)

Der pU identifiziert keine Studie für Fragestellung D. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Semaglutid plus Insulin (mit oder ohne anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Semaglutid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: Semaglutid – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation ungeeignet ist	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
B	Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), wenn dieses den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder ▪ Metformin + Empagliflozin oder ▪ Metformin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet ist 	Zusatznutzen nicht belegt
C	Kombination mit mindestens 2 anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin), wenn diese den Blutzucker zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin + Metformin oder ▪ Humaninsulin + Empagliflozin^b oder ▪ Humaninsulin + Liraglutid^b oder ▪ Humaninsulin, wenn die bestimmten Kombinationspartner gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
D	Kombination mit Insulin, mit oder ohne ein anderes blutzuckersenkendes Arzneimittel, wenn dieses, zusammen mit Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	Optimierung des Humaninsulinregimes (ggf. + Metformin oder Empagliflozin ^b oder Liraglutid ^b)	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe die Einschlusskriterien der relevanten Studien für Empagliflozin [3] bzw. Liraglutid [4]).

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Zusätzliche vom pU vorgelegte Endpunktstudie – Studie SUSTAIN 6

Der pU beschreibt in seinem Dossier die Studie SUSTAIN 6 für folgende von ihm definierte Fragestellung: Vergleich einer Behandlung mit Semaglutid zusätzlich zu einer Standardbehandlung vs. einer Standardbehandlung (plus Placebo) bei Patientinnen und Patienten mit

hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Fragestellung entspricht dem Design der Studie SUSTAIN 6.

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko sind vom Anwendungsgebiet von Semaglutid und damit als Teilgruppe in allen oben genannten 4 Fragestellungen umfasst. Der Zusatznutzen ist auch für diese Teilpopulation gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Solche Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie SUSTAIN 6 auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie SUSTAIN 6 sinnvoll interpretierbar wären.

Die Studie SUSTAIN 6 war aufgrund ihrer Durchführung zudem auch für den beabsichtigten Vergleich mit einer „Standardtherapie“ nicht geeignet. Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 zeigen, dass die antidiabetische Therapie bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten völlig unzureichend war, und zwar insbesondere aus folgenden Gründen:

- Zu Studienbeginn sollte die Insulindosis bei Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert von $\leq 8,0$ % in allen Studienarmen um 20 % reduziert werden und während der ersten 12 Wochen nicht erhöht werden. Somit waren diese Patientinnen und Patienten in den Vergleichsarmen – trotz gemäß Einschlusskriterien unzureichender Blutzuckerkontrolle – während der ersten 12 Wochen der Studie systematisch untertherapiert.
- Die blutzuckersenkende Behandlung war bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten inadäquat. Eine ausreichende Therapieeskalation – insbesondere im Placeboarm – ist trotz bestehenden Eskalationsbedarfs der Patientinnen und Patienten (HbA1c-Wert im Mittel zu Studienbeginn: 8,7 %) nicht erkennbar. Die vorhandenen Eskalationsmöglichkeiten wurden nicht ausgeschöpft, obwohl dies gemäß Prüfplan vorgesehen war.
- Der hohe Anteil hypertensiver Patientinnen und Patienten, deren systolischer Blutdruck über den Studienverlauf oberhalb des Schwellenwerts von 140 mmHg lag, legt den Schluss nahe, dass die medikamentösen Anpassungsmöglichkeiten zur Senkung des systolischen Blutdruckes nicht ausgeschöpft wurden. Konkrete Auswertungen dazu, bei welchem Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte, finden sich allerdings nicht.

Die Ergebnisse der Studie SUSTAIN 6 können daher nicht auf den Wirkstoff Semaglutid bezogen werden, sondern sind potenziell durch die unzureichende Behandlung im Vergleichsarm bedingt.